



TITLE:

静注用コロイド性鉄製剤の生体内  
挙動( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

中西, 豊

---

CITATION:

中西, 豊. 静注用コロイド性鉄製剤の生体内挙動. 京都大学, 1971, 薬学博士

ISSUE DATE:

1971-05-24

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/213684>

RIGHT:

氏 名	中 西 豊 なかにし ゆたか
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 92 号
学位授与の日付	昭 和 46 年 5 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	静注用コロイド性鉄製剤の生体内挙動

論文調査委員 (主 査)  
教 授 掛見喜一郎 教 授 中垣正幸 教 授 宇野豊三

### 論 文 内 容 の 要 旨

鉄欠乏性貧血の治療には種々の経口、非経口鉄剤が用いられているが、計画的な治療、副作用等に問題があり、また投与された鉄製剤の生体内挙動に関する研究は現在まであまり行なわれていない。

鉄欠乏性貧血の計画的な治療にはコロイド性の静注用鉄製剤が適しているが、かかる製剤を創製するためには、コロイドの安定性を主とした物理薬剤学的研究、生体内での鉄代謝を主とした生物薬剤学研究、および毒性、有効性を主とした薬理学的研究を総合的に行なわなければならない。

本研究はこの目的のため静注用鉄製剤に適した安定化剤を組織的に選択し、鉄欠乏性貧血の良好な治療剤を創製すると同時に、その生体内挙動の検討により静注用鉄製剤の代謝を明らかにするため行なった。

#### (1) 静注用コロイド性鉄製剤の選択

静注用コロイド性鉄製剤の安定化剤として数多くの天然ならびに合成高分子、有機酸、多価アルコール、アミノ酸等の低分子化合物を検討したが、製剤価値のある鉄濃度 2mg/ml の安定コロイドの生成を目安とする高分子化合物としてはコンドロイチン硫酸ナトリウム、デキストラン、デキストリン、低分子化合物としては酒石酸、グルコン酸、グルクロン酸、ソルビトールの7種が選ばれた。これらの安定化剤はいずれも水酸基を含み、安定化作用の機構は主として水酸化鉄コロイドの生長の連鎖がこれらの安定化剤の水酸基の介入によって停止されるためと考えられる。さらに毒性を主とした薬理学的観点から有用な製剤化の可能性はコンドロイチン硫酸ナトリウムとデキストランにしばられた。

#### (2) 静注用コロイド性鉄製剤の性質

主としてコンドロイチン硫酸ナトリウムを安定化剤とするコロイド性鉄製剤についてまず物理化学的、薬剤学的研究を行なった。最初コロイドの安定性に関係する種々の因子を検討し最適の製法を確立し、ついで電子顕微鏡、濾紙電気泳動等により、得られたコロイド粒子が数  $m\mu$  の大きさのコロイド性鉄粒子にコンドロイチン硫酸が結合し負に荷電した複合体であることを確認した。また加熱による苛酷試験、長期にわたる経時変化、および投与時併用の可能性のある薬剤との配合変化の有無を検討した結果、このコ

ロイドは薬剤学的に安定であることが明らかになった。また上述の7種の安定化剤を用いた場合の酸性におけるコロイドよりの鉄イオン遊離性を比較した。

つぎに一般毒性、一般薬理、血液性状におよぼす影響、培養細胞におよぼす直接的影響を検討し、安全に静注しうることを確認した。また鉄代謝の予備検討として正常および瀉血貧血ウサギに投与し血液学的方法により有効性を調べ、さらに組織化学的および $^{59}\text{Fe}$  標識化合物を用いたトレーサー実験により各種安定化剤の鉄の生体内挙動に対する影響を比較した。その結果酸性におけるコロイドよりの鉄イオン遊離性が大きいほどウサギ血漿からの消失速度および尿中排泄量が大きくなり、製剤の物理化学的性質が生体内挙動に関係し、静注用鉄製剤には適当な鉄イオン遊離性の必要ことが認められた。

### (3) 静注用コロイド性鉄製剤の生体内挙動

投与された薬物の生体内挙動の解明は医薬品の有効性、安全性の面から必要であるが、鉄製剤の場合にはその代謝が直接有効性に関連しているためことに重要である。そこで $^{59}\text{Fe}$  および $^3\text{H}$  で標識したコンドロイチン硫酸ナトリウムおよびデキストランを安定化剤とするコロイド性鉄を各々正常マウスに静注し、生体内挙動を研究した。

まず $^{59}\text{Fe}$  標識コロイド性鉄を静注後主要臓器への $^{59}\text{Fe}$  の分布を解剖後計数による方法と全身オートラジオグラフィ法を併用して検討した。

静注されたコロイド性鉄はまず主に肝網内系に貪食され血液中から消失する。肝臓においてコロイド性鉄は貯蔵鉄に変わり、徐々に血色素鉄として赤血球に利用される。一方過剰の鉄は小腸より徐々に消化管内に排泄されるが、尿中へはほとんど排泄されない。肝網内系への貪食は安定化剤がコンドロイチン硫酸ナトリウムの場合の方がデキストランの場合よりも速やかで、酸性における鉄イオン遊離性と相関があると考えられる。なお主要臓器中の $^{59}\text{Fe}$  分布の時間的変化は安定化剤の種類、投与量の差による影響の大きいものと大きくないものとが認められた。

つぎに $^{59}\text{Fe}$  標識コロイド性鉄投与後の主要臓器中の $^{59}\text{Fe}$  をヘミン鉄と非ヘミン鉄に、また非ヘミン鉄をフェリチンとヘモシデリンに分画し、それらの割合の時間的変化を測定、さらに $^3\text{H}$  標識コロイド性鉄投与後の生体内挙動を $^{59}\text{Fe}$  標識の場合の結果と比較、安定化剤が異なる場合の生体内挙動の比較等を行ない、それらの結果を総合的に検討した。

その結果主要臓器中のアイソトープの量の時間的変化にみられる特異なる点は、コロイド性鉄の貪食、貯蔵鉄への変換、血色素への利用、また過剰の鉄の貯蔵、排泄等に対応することを明確にできた。

以上コロイド性鉄製剤静注後の生体内挙動を明らかにし、有効にして安全な鉄製剤を得ることができた。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は薬剤学的ならびに薬理学的立場に立って有効な静注用コロイド鉄製剤の創製と、その中に加えられた安定化剤が役割ならびに生体内における鉄の動向を明らかにするため行なわれたものである。

安定化剤が製剤の薬剤学的性質のみならず薬理学的性質をも支配することから多くの安定化剤について検討を行なった結果、コンドロイチン硫酸ナトリウムを安定化剤とし、 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  と  $\text{NaOH}$  の組合せにより最も安定なコロイド鉄をうる条件を見出し、これについてその性状、有効性、毒性等を検討した。

コンドロイチン硫酸・鉄は負に荷電した複合体であり、その鉄粒子は最大  $5\text{m}\mu$  で極めて安定であり、マウスでの LD 50 は鉄換算量  $250\text{ mg/kg}$  以上で、ネコに対しアナフラキシーショック症状を全く認めず、その他血液に対しても問題となるような影響はない。瀉血貧血ウサギに対する効果ならびに瀉血前投与の効果は対照群に比し良好であり、鉄コロイド製剤としてすぐれた性質を有することを明らかにしている。また  $^{59}\text{Fe}$  および  $^3\text{H}$  標識コンドロイチン硫酸・Fe コロイド製剤を用い、血液、肝臓、脾臓、腎臓、小腸、骨髄等におけるコロイド鉄の取込み、貯蔵鉄への変換、血色素への利用、過剰の鉄の貯蔵、排泄等の状態を解明すると共に全身オートラジオグラフィーにより各臓器への分布の様相を明らかにし、投与後の鉄の生体内における動向を詳細に検討した。本研究は製剤学に寄与するところ大である。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。